

Boletín Médico de Postgrado. Vol. XVII N° 2 Abril-Junio 2001 UCIA Decanato de Medicina. Barquisimeto -Venezuela

CASO CLINICO DÉFICIT DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA II (CPT II) DESCRIPCIÓN DE UN CASO

* Wilmer A. Ynestroza Alvarado

** Rafael Segundo Ceballos Garzón

PALABRAS CLAVE: Carnitina palmitoil transferasa.

RESUMEN

En la Unidad de Terapia Intensiva del Departamento de Urgencias y Medicina Crítica del Hospital Pediátrico "Dr. Agustín Zubillaga" de Barquisimeto, se realizó una investigación retrospectiva, explicativa no experimental en un lactante de 8 meses de edad, con déficit de Carnitina Palmitoil Transferasa II (CPT II); se presenta la evolución clínica del caso, los métodos diagnósticos y el tratamiento médico.

KEY WORDS: Carnitine palmitoyl transferase.

SUMMARY

In the Unit of Intensive Therapy of the Department of Urgencies and Critical Medicine of the Pediatric Hospital "Dr. Agustín Zubillaga" of Barquisimeto, it was carried out a retrospective, explanatory investigation experimental in a nursing smaller than 8 months of age with deficit of Carnitina Palmitoil Transferasa II (CPT II); it is presented the clinical evolution, the diagnostic methods and the medical treatment.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo son desórdenes bioquímicos causados por el defecto de una proteína involucrada en alguna vía metabólica y cuya falla ocasionará problemas a nivel sistémico en el paciente. (1)

Comprenden un grupo de aproximadamente 550 enfermedades de tipo genético, cuyo diagnóstico se hace mediante pruebas de bioquímica y biología molecular en laboratorios muy especializados que no son comunes aún en los países desarrollados. (1)

El cuadro clínico y la severidad de los síntomas están de acuerdo al grado de

* Pediatra egresado de la UCLA. Barquisimeto - Estado Lara.

** Pediatra Intensivista. Jefe del Departamento de Urgencias y Medicina Crítica del Hospital Pediátrico "Dr. Agustín Zubillaga" Barquisimeto - Estado Lara.

Dirección: Urbanización "Los Crepúsculos" Sector 1. Calle 10. Vereda 13, # 06. Teléfono: (0251) 2671354

alteración y a la importancia de la proteína involucrada en el metabolismo. (1)

La sintomatología asociada con estas enfermedades es muy diversa; en algunos casos se manifiesta en el recién nacido en forma catastrófica, que puede llevar a la muerte o al retardo mental. En otros casos es benigna, llegando a ser clínicamente asintomáticos. (1)

El fenotipo clínico, la historia familiar y los exámenes paraclínicos deben proveer las primeras claves para el diagnóstico. (1)

En general el estudio de enfermedades genéticas de tipo metabólico está indicado en los siguientes casos:

- Cuando hay historia familiar de enfermedades metabólicas o consanguinidad.
- Cuando hay retardo o detención del desarrollo psicomotor y/o pondoestatural.
- Cuando la sintomatología está relacionada con el consumo de cierto tipo de alimentos o de drogas específicas.
- En pacientes con problemas neurológicos, retardo mental o del desarrollo a los cuales no se les haya determinado un síndrome genético específico.
- En pacientes con dismorfias o fenotipos sugestivos de desorden metabólico.

Los errores del metabolismo de las grasas son frecuentes y aún mas en el ciclo de la carnitina, donde la deficiencia de las subunidades I o II de Carnitina Palmitoil Transferasa es el desorden mas común. (2)

A continuación se describe el inicio, la

evolución clínica, el diagnóstico y el tratamiento de un paciente con deficiencia de Carnitina Palmitoil Transferasa II, para tener presente este error innato del metabolismo de las grasas como posibilidad diagnóstica.

CASO CLÍNICO

Lactante masculino de ocho meses de edad, natural y procedente de Barquisimeto estado Lara, producto de segunda gesta, embarazo controlado, complicado con hipoglicemias transitorias de la madre, quien es ingresado en la Clínica Infantil Santa Cruz de Barquisimeto el 28 de Abril de 1997, por presentar cuadro clínico de dos días de evolución consistente en: evacuaciones líquidas abundantes, vómitos, fiebre, deshidratación moderada y palidez. Recibe Ampicilina: 100 mg/kg/día vía intravenosa cada 6 horas, Amikacina: 20 mg/kg/día vía intravenosa cada 8 horas, Cimetidina: 20 mg/kg/día vía intravenosa cada 12 horas, hidratación parenteral con: solución 0.30% dextrosal a 100 cc/kg/día, Potasio: 2 mEq/kg/día, y Calcio a 100 mg/kg/día. A las veinticuatro horas de hospitalización presenta convulsión tonicoclónica generalizada y apnea, se le realiza entubación orotraqueal, se le practicó reanimación cardiopulmonar avanzada y se traslada a la unidad de cuidados intensivos de dicho centro, presentando frecuencia cardiaca de 108 por minuto, tensión arterial inestable, pupilas isocóricas con buena respuesta a la luz, hepatomegalia dura, cianosis e hipoperfusión severa y convulsión tonicoclónica en hemicara izquierda, la cual es yugulada con Fenobarbital vía intravenosa a dosis de 10 mg/kg, dejándose con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día vía intravenosa cada 12 horas. Se ventila mecánicamente con modo asistido controlado, se le coloca catéter para presión venosa central en

yugular externa izquierda y se expande con 500 cc de solución Ringer Lactato. Los exámenes de laboratorio (descripción de los resultados en cuadro N° 1) revelan: glicemia y glucorraquia cero, hematología: leucocitosis con neutrofilia, hemoglobina y hematocrito bajos, plaquetas, tiempo y actividad de protrombina y sodio sérico normales, hiperkalemia, hipocalcemia, urea y creatinina sérica, transaminasas pirúvica y oxaloacética elevadas, trigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbilirrubinemia directa, uroanálisis normal, piocitos en el moco fecal, pH y gasometría arterial: acidosis metabólica descompensada. Se corrigen las alteraciones electrolíticas y metabólicas. Se le omite la hidratación parenteral que recibe y se le indica una nueva hidratación parenteral que contiene: solución dextrosa al 10% a 100 cc/kg/día, Calcio a 200 mg/kg/día, Sodio a 2 mEq/kg/día, Potasio a 1 mEq/kg/día, vitamina C a 100 mg/kg/día. También se indica vitamina B6 . 75 mg vía intramuscular una vez por semana. Se coloca bajo manta térmica por presentar inestabilidad de la temperatura. Se identifica a través del examen de orina una acidosis etilmalónica tipo II. Tolera alimentación enteral, recibe fórmula de soya al 8.8%: 6 onzas por sonda orogástrica cada 6 horas con 0.5 gr de Cloruro de Sodio, Carnitina: 250 mgs, Bicarbonato de Sodio al 5%: 0.5 gr, en tres teteros intercalados y Riboflavina: 50 mg por sonda orogástrica dos veces al día. La resonancia magnética cerebral revela: hiperdensidades focales en regiones corticales bitemporo - parietales - frontal izquierda y región cerebelosa derecha, sugestivas de edema. Evoluciona torpidamente con tendencia a la acidosis metabólica, hipoglicemia e hiperamonemia. El 6 - 5 - 97 es trasladado a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Pediátrico de Barquisimeto, donde ingresa en malas condiciones generales, pálido, tinte icterico en escleras, abdomen distendido y con red venosa colateral, hepatomegalia dura a 14 cms. del reborde

costal derecho en línea media clavicular, edema en extremidades, Glasgow:7/15 puntos. (AO: 2, RM:4, RV: 1), pupilas isocóricas con buena respuesta a la luz, bajo efecto de sedación y relajación. Los marcadores virales para Hepatitis B e IgM para Hepatitis A son negativos, el amonio sérico es de: 76 micromol/ml. El 8- 5- 97 presenta sangramiento por sonda orogástrica, se indica: dieta absoluta, lactulosa: 10 mg por sonda orogástrica y paromomicina: 75 mg por sonda orogástrica cada 6 horas. El 10- 5- 97 presenta neumonía, se indica Penicilina Cristalina a 100.000 U/kg/día vía intravenosa y ceftazidima: a 100 mg/kg/día intravenosa cada 8 horas. El 12- 5- 97 presenta mejoría del estado neurológico, el tinte icterico, la hepatomegalia y descienden los niveles de amonio sérico. Se normaliza la glicemia, calcemia, electrolitos séricos y gases arteriales. Sé plantea el diagnóstico de Deficiencia de Deshidrogenasa Acetil CoA para ácidos grasos de cadena larga, recibe alimentación enteral con PortagenR (fórmula sin ácidos grasos de cadena larga) 6 onzas por sonda orogástrica cada 4 horas. Presenta mioclonías en miembros inferiores. El 145 - 97 se encuentra con mejor respuesta neurológica, hepatomegalia a 10 cms. del reborde costal derecho en línea media clavicular, discreto tinte icterico, se omite la hidratación parenteral porque la dieta enteral cubre los requerimientos hídricos y calóricos. Tolera extubación. El día 22- 597 es trasladado a cuidados intermedios de la Clínica infantil Santa Cruz, donde ingresa en condiciones estables, con déficit motor, se alimenta por succión. Se obtuvo biopsia de músculo, se cultivaron los fibroblastos y se enviaron al Children's Medical Center of Duke; egresa 24 horas después. Seis meses más tarde informan desde dicho Centro que "se observa acúmulo de grasas neutras en el músculo y el cultivo de fibroblastos demuestra déficit severo de CPT II".

DISCUSIÓN

La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía esencial de producción de energía. Adquiere especial importancia durante los períodos prolongados de inanición en los que el organismo pasa de utilizar predominantemente hidratos de carbono a emplear sobre todo las grasas como principal carburante. Los ácidos grasos son también carburantes importantes para el músculo esquelético en ejercicio y constituyen el sustrato preferido para la acción del corazón. En estos tejidos los ácidos grasos son oxidados por completo, hasta dar lugar a dióxido de carbono y agua. Sin embargo, en el hígado los productos finales de la oxidación de ácidos grasos son las cetonas, beta - hidroxibutirato y acetoacetato. (3, 4)

Se han identificado defectos genéticos en casi todos los pasos de la vía de oxidación de los ácidos grasos, todos los cuales se heredan de manera recesiva. (1, 3)

En el algoritmo de la figura N°1 se indican los pasos de la oxidación de un ácido graso de cadena larga. En el Ciclo de la Carnitina los ácidos grasos son transportados a través de la barrera de la membrana mitocondrial interna ligados a la Carnitina. En el interior de la matriz mitocondrial ocurren sucesivos pasos en el Ciclo de Beta - Oxidación hasta convertir el ácido graso en unidades de Acetil CoA. Son necesarias de dos a cuatro isoenzimas específicas para la longitud de la cadena con el objeto de que cada uno de estos pasos de la oxidación beta acomode los ácidos grasos de distinto tamaño. (3, 4, 5)

La vía de transferencia de electrones transporta los generados en el primer paso de oxidación beta a la cadena de transporte para la producción de ATP. En el hígado la mayor parte de Acetil CoA generado por la oxidación beta pasa por la vía de síntesis de las cetonas para dar lugar a betahidroxibutirato y acetoacetato. (3, 6)

La Carnitina - Palmitoil - Transferasa es una proteína de 658 aminoácidos que incluye 25 péptidos amino terminales y su gen se localiza en la banda Ip32 (6, 7, 8)

Los ácidos grasos de cadena larga son primero activados por la Coenzima UN. y reversiblemente conjugados con L - Carnitina, reacción catalizada por la enzima Carnitina - Palmitoil - Transferasa: CPT asa. Ha sido demostrado que la Carnitina Palmitoil Transferasa es una proteína única con dos subunidades idénticas, pero con propiedades diferentes: Carnitina Palmitoil Transferasa I (CPT I) y Carnitina Palmitoil Transferasa II (CPT II). Sus propiedades diferentes se relacionan con su ubicación en la membrana de la mitocondria: CPT I se une debilmente a la superficie externa de la membrana mitocondrial interna, cataliza la formación de Palmitoil - Carnitina, el Palmitato puede cruzar la membrana mitocondrial interna como éster de Carnitina. Dentro de la mitocondria la Palmitoil - Carnitina se convierte nuevamente en Palmitoil CoA por acción de CPT II, que se encuentra fuertemente unida a la cara interna de la membrana mitocondrial interna. (4, 5, 9, 10, 11, 12, 13)

La deficiencia de Carnitina - Palmitoil - Transferasa tiene dos fenotipos distintos; en los niños ocasiona episodios caracterizados por: hiperamonemia, niveles elevados de transaminasas en plasma, hipertrigliceridemia, hipoglicemia, hipercolesterolemia, hipoglobinuria, hepatomegalia y coma; en los adultos causa episodios de enfermedad muscular caracterizada por debilidad, calambres, dolor y orinas oscuras por mioglobinuria. Estos episodios son desencadenados por el ayuno, el insomnio, las temperaturas extremas, infecciones y la anestesia. (3, 11, 14, 15)

En este paciente la deficiencia de CPT II ocasionó un episodio caracterizado por hiperamonemia, niveles elevados de transaminasas en plasma, hipertrigliceridemia,

hipercolesterolemia, hipoglicemia, hepatomegalia, mioglobinuria y coma. El

mismo fue desencadenado por el proceso infeccioso y el ayuno prolongado.

La biopsia muscular puso de manifiesto un aumento en el depósito de grasas neutras y también fue posible la demostración de un déficit de la actividad enzimática de CPT II en el cultivo de fibroblastos.

Los episodios agudos deben ser tratados de inmediato con líquidos intravenosos que contengan solución dextrosa al 10%, con el objeto de inhibir la lipólisis. El tratamiento permanente consiste en garantizar que se elimine la exposición a la inanición, sustituir en la dieta los ácidos grasos de cadena larga por ácidos grasos de cadena media. El uso de la Carnitina sigue siendo polémico.

carnitine palmitoyl transferase in human skeletal muscle. *Europ. J. Biochem.* 149: 207-214.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. www.Javeriana.edu.co. Junio 2001)
2. Haworth, J. C.; Demaugre, F.; Booth, F. A.; Dilling, L. A.; Moroz, S. P.; Seshia, S. S.; Seargeant, L. E. and Coates, P. M.(1992): Atypical features of the hepatic form of carnitine palmitoyl transferase deficiency in a Hutterite family. *J. Pediat.* 121: 553-557.
3. Berhman, Richard E; Kliegman, Robert M and Harbin, Ann M. Nelson Tratado de Pediatría. Editorial McGraw - Hill. Cap. 72, Pág. 448-452. 15' Edición.
4. Murthy, M. S. R. and Pande, S. V.(1987): Malonyl-CoA binding site and the overt carnitine palmitoyl transferase activity reside on the opposite sides of the outer mitochondrial membrane. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84: 378-382.
5. Zierz, S. and Engel, A. G.(1985):
Regulatory properties of a mutant

6. Falik-Borenstein, Z. C.; Jordan, S. C.; Saudubray, J.-M.; Brivet, M.; Demaugre, F.; Edmond, J. and Cederbaum, S. D.(1992): Renal tubular acidosis in carnitine palmitoyl transferase type I deficiency. *New Eng. J. Med.* 327: 24-27.
7. Finocchiaro, G.; Taroni, F.; Rocchi, M.; Liras Martin, A.; Colombo, I.; Tarelli, G. T. and DiDonato, S. (1991): cDNA cloning, sequence analysis, and chromosomal localization of the gene for human carnitine palmitoyl transferase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 88: 661-665.
8. Gellera, C.; Verderio, E.; Floridia, G.; Finocchiaro, G.; Montermini, L.; Cavadini, P.; Zuffardi, O. and Taroni, F.(1994): Assignment of the human carnitine palmitoyl transferase II gene (CTP1) to chromosome 1p32. *Genomics* 24: 195-197.
9. Meola, G.; Bresolin, N.; Rimoldi, M.; Velicogna, M.; Fortunato, F. and Scarlato, G.(1987): Recessive carnitine palmitoyl transferase deficiency: biochemical studies in tissue cultures and platelets. *J. Neurol.* 235: 74-79.
10. Bergstrom, J. P. and Reitz, R. C.(1980): Studies on Carnitine palmitoyl transferase: the similar nature of CPTi (inner form) and CPTo (outer form). *Arch. Biochem. Biophys.* 204: 71-78.
11. Bougnères, P. F.; Saudubray, J. M.; Marsac, C.; Bernard, O.; Odievre, M. and Girard, J.(1981): Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J. Pediat.* 98: 742-746.

12. DiMauro, S. and DiMauro, P. M. M. 1973): Muscle carnitine palmityl transferase deficiency and myoglobinuria. Science 182: 929-931.
13. Hostetler, K. Y.; Hoppel, C. L.; Romine, J. S.; Sipe, J. C.; Gross, S. R. and Higginbottom, P. A.(1978): Partial deficiency of muscle carnitine palmitoyl transferase with normal ketone production. New Eng. J. Med. 298: 553-557.
14. Kieval, R.; Sotrel, A. and Weinblatt, M. E.(1989): Chronic myopathy with a partial deficiency of the carnitine palmitoyl transferase enzyme. Arch. Neurol. 46: 575-576.
15. Taroni, F.; Verderio, E.; Dworzak, F.; Willems, P. J.; Cavadini, P. and DiDonato, S.(1993): Identification of a common mutation in the Carnitine palmitoyl transferase 11 gene in familial recurrent myoglobinuria patients. Nature Genet. 4: 314-320

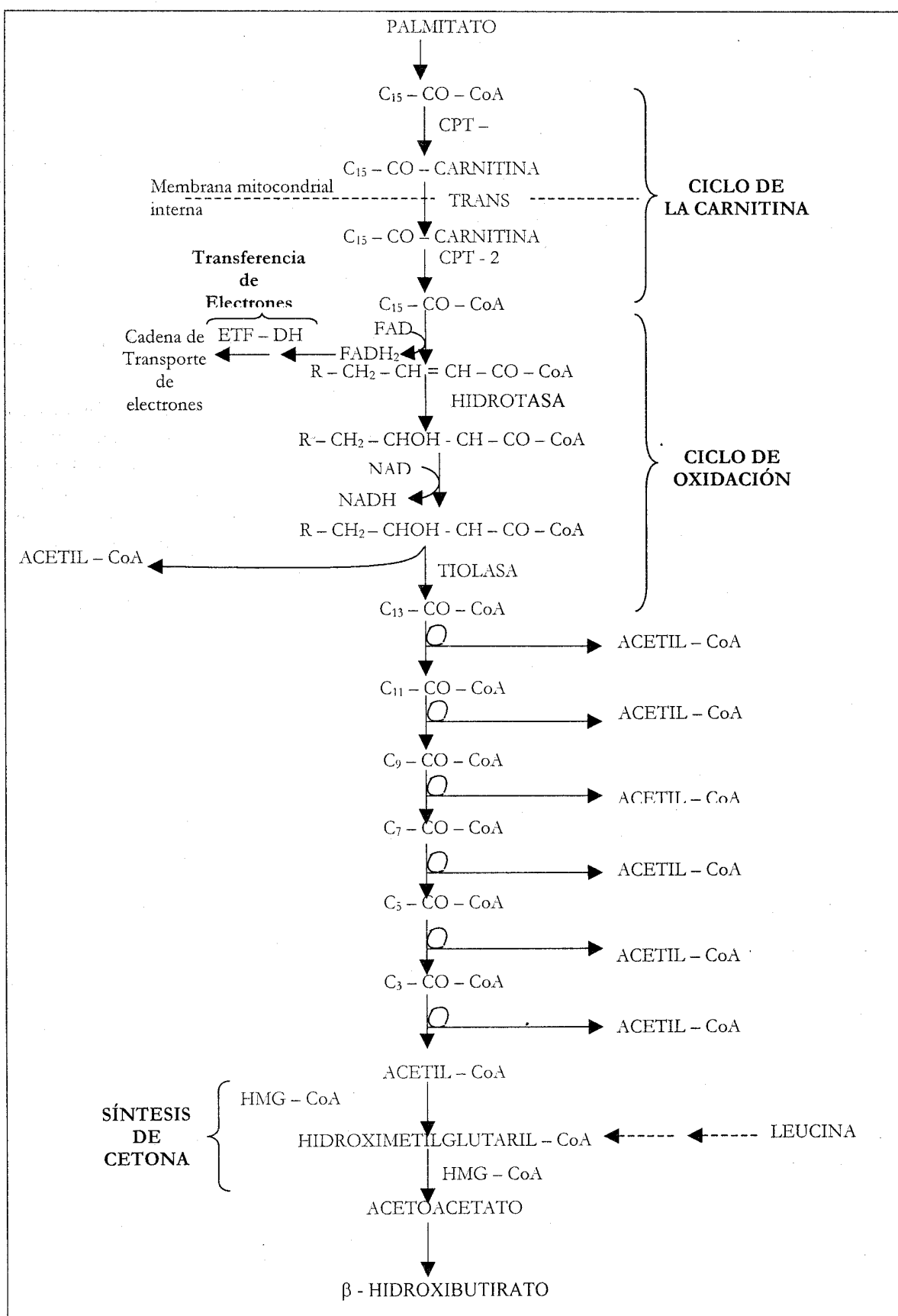


FIGURA N° 1. ALGORITMO: VÍA DE OXIDACIÓN DEL PALMITATO, UN ÁCIDO GRASO DE CADENA LARGA

CUADRO N° 1
EXAMENES DE LABORATORIO

[illegible]